

Utilidad de los prebióticos

GONZALO GALICIA^a Y JAVIER MANZANARES^b

^aServicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. España.

^bServicio de Gastroenterología y Hepatología Infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

gonzalogs78@gmail.com; jmanzanares.hdoc@salud.madrid.org

Roger Bollibrera



Puntos clave

● La leche humana contiene una elevada cantidad de oligosacáridos complejos que funcionan como prebióticos naturales, y promueven el desarrollo de bifidobacterias en la flora intestinal.

● El uso de prebióticos en la alimentación infantil aumenta el número total de bifidobacterias en heces, estimula el tránsito intestinal y disminuye la consistencia de las deposiciones.

● El aporte de alimentos con prebióticos parece aumentar la tasa de absorción de calcio durante la adolescencia.

● La Comisión Europea recomienda no superar los 0,8 g/dl de una mezcla de galactooligosacáridos (90%) y fructooligosacáridos (10%).

● No se han demostrado hasta el momento efectos adversos con el aporte de fórmulas infantiles mediante la mezcla de oligosacáridos a las dosis recomendadas.

En las últimas décadas se está asistiendo a un alarmante aumento de la prevalencia de la enfermedad nutricional crónica y sus consecuencias. Este hecho se debe, en gran parte, al sedentarismo y a los nuevos hábitos dietéticos de la sociedad actual. El mejor conocimiento de la influencia que ejerce la alimentación en los primeros meses de la vida en la salud del individuo a largo plazo ha motivado un gran interés en el desarrollo de una nutrición precoz lo más optimizada posible y encaminada hacia la prevención de enfermedades crónicas desde la edad pediátrica.

Con esta perspectiva, surge el concepto de “alimento funcional”, que según la declaración de FUFOSE (Functional Food Science in Europe)¹ es “aquel alimento que posee un efecto beneficioso sobre una o varias funciones específicas del organismo, más allá de los efectos nutricionales habituales, y esto es relevante para la mejoría de la salud y el bienestar y/o para la reducción del riesgo de enfermar”.

Concepto de prebiótico

Del conjunto de alimentos funcionales sobresalen, por su gran interés en la nutrición infantil, los alimentos o los ingredientes capaces de lograr una flora intestinal beneficiosa. Estos son los prebióticos, los probióticos y los simbióticos.

El término *prebiótico*² designa “un ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon”.

Para que un componente alimentario pueda considerarse prebiótico, ha de cumplir los siguientes criterios³:

1. No debe ser hidrolizado ni absorbido en la parte superior del aparato digestivo.
2. Tiene que ser un sustrato selectivo de uno o de un número limitado de bacterias beneficiosas y estimular su número o actividad metabólica.
3. Debe mantener el equilibrio de la flora colónica a favor de una composición mejor.
4. Debe producir efectos beneficiosos en el organismo que lo ingiere mediante la producción de energía, sustratos metabólicos y micronutrientes útiles.

Los prebióticos, como todos los alimentos funcionales, deben demostrar sus resultados en cantidades que puedan ser aportadas por la dieta habitual, por lo que deben formar parte de un patrón normal de alimentación⁴.

Tipos de prebióticos

Tras varios estudios, tan sólo un pequeño grupo de componentes alimentarios han demostrado cumplir los requisitos necesarios para ser considerados prebióticos. Básicamente, los prebióticos utilizados en nutrición están constituidos por la inulina y los oligosacáridos (OS) (fructooligosacáridos [FOS] y galactooligosacáridos [GOS]).

Los fructanos tipo inulina se emplean como sustitutos de azúcar o para reemplazar las grasas, aunque también para conseguir mejor textura.

Los FOS son OS lineales de cadena media o corta, formados por moléculas de fructosa unidas con enlaces glucosídicos β -

1,2 unidos o no a una molécula de glucosa y con diferentes grados de polimerización. Estos enlaces glucosídicos son resistentes a todas las enzimas digestivas humanas. Los FOS son fermentados en la parte inferior del colon por la mayor parte de las especies de bifidobacterias existentes allí. Se encuentran de forma natural en frutas y verduras (espárrago, puerro, cebolla, ajo, achicoria y alcachofa).

Los GOS están presentes en la leche materna, formados por moléculas de galactosa unidas a una molécula de glucosa mediante enlaces glucosídicos β -1,4. Son fermentados en la parte superior del colon, son estables en pH ácido y no son hidrolizados por la lactasa u otras enzimas digestivas⁵.

Beneficios derivados del uso de prebióticos en nutrición infantil

El diseño de las fórmulas infantiles sigue, como modelo, la composición de la leche materna, aunque la tendencia actual es buscar los efectos funcionales que ésta proporciona.

Los recién nacidos y los lactantes amamantados son menos susceptibles a las enfermedades infecciosas y alérgicas, lo que se debe, en gran parte, a la colonización microbiana intestinal específica⁶. El predominio de bifidobacterias y lactobacilos en su flora intestinal inhibe el crecimiento de microorganismos patógenos mediante la producción de ácido láctico y ácido acético, con el consiguiente descenso del pH intraluminal, inhibiendo el desarrollo de determinados patógenos bacterianos⁷. La leche humana contiene una elevada cantidad de OS complejos que funcionan como prebióticos naturales promoviendo el desarrollo de bifidobacterias⁸.

Debido a su compleja estructura, aún no se han conseguido desarrollar OS con idéntica estructura a los de la leche materna para uso en fórmulas infantiles. Sin embargo, se ha observado que la adición de moderadas cantidades de GOS y FOS (4-20 g/día) en una proporción adecuada (9:1) a las fórmulas infantiles favorecen, en los lactantes que las toman, una flora intestinal con más bifidobacterias y menor número de *Clostridium*, coliformes y bacteroides^{5,9}. El efecto bifidogénico de la mezcla GOS-FOS añadida a la fórmula parece ser dependiente de la dosis, y la concentración de 0,8 g/dl (similar a la de oligosacáridos en leche materna) es la más aconsejada para el aporte en fórmulas.

Este efecto se ha observado tanto en niños pretérmino¹⁰ como en niños nacidos a término¹¹, siendo precisas al menos 4 semanas de consumo de prebióticos para encontrar cambios significativos en la cantidad de bifidobacterias. Una cuestión aún no resuelta es cuánto tiempo persiste el efecto bifidogénico una vez que se interrumpe la dieta enriquecida en prebióticos¹².

Una gran variedad de estudios indican que la función intestinal mejora con el uso de prebióticos. Estos cambios favorables incluyen¹³⁻¹⁶:

1. Aumento del volumen fecal (1,5-2 g de materia fecal/g de prebiótico consumido) debido a su fermentación exclusiva en colon.
2. Mejora del tránsito intestinal (reducción del estreñimiento con aumento del número de deposiciones) secundario al estímulo por parte de los ácidos grasos de cadena corta producidos por el proceso de fermentación.

3. Menor riesgo de desarrollo de diarrea, como consecuencia de la existencia de un menor pH fecal y un mayor número de bifidobacterias que contribuyen a disminuir la presencia de patógenos intestinales. Además de su efecto prebiótico, se ha demostrado que los OS de la leche humana también actúan como receptores para inhibir la adhesión de patógenos sobre la superficie epitelial. Sin embargo, no hay ningún estudio bien diseñado, realizado en niños con infecciones gastrointestinales, que demuestre la eficacia terapéutica de los prebióticos en éstos casos, y tampoco se han descrito en ensayos controlados y aleatorizados una menor tasa de incidencia de infecciones gastrointestinales, en niños que estuviesen alimentándose con fórmulas suplementadas frente a otros alimentados con fórmulas sin suplementar. Por este motivo, la afirmación de un menor riesgo de diarrea con el uso de prebióticos sólo puede sugerirse basándose en el estudio del pH y la flora intestinal de estos niños.

El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) realizó una revisión de los ensayos controlados publicados hasta enero de 2004 sobre el aporte de alimentación infantil con prebióticos¹⁷. Seleccionaron sólo 3 ensayos clínicos aleatorizados, que incluían a un total de 268 niños (148 en el grupo experimental y 138 controles), en quienes se empleó un aporte con una mezcla de GOS (90%) y FOS (10%). Como resultado de esta revisión se observó que:

- En todos ellos se produjo un aumento de bifidobacterias en heces, un incremento del número de deposiciones y una menor consistencia.
- No se observaron diferencias en el número de niños con cultivo de heces positivo a bacterias potencialmente patógenas (salvo en uno de ellos) ni diferencias significativas en los parámetros de crecimiento.
- No se describen efectos adversos en ninguno de los estudios.

Los autores concluyeron que apenas hay datos disponibles que prueben la eficacia y la seguridad del aporte de fórmulas infantiles con prebióticos, y se ha utilizado tan sólo un tipo de mezcla de OS en ensayos controlados. No está claro si el aumento total de bifidobacterias en heces se debe o no a algún tipo de modulación inmune o inflamatoria y no hay datos de los efectos a largo plazo del uso de suplementos prebióticos. En el caso de los prematuros, se precisan estudios detallados que evalúen los riesgos y beneficios específicos de su uso. Por estos motivos, no consideran posible recomendar el aporte con OS como estrategia preventiva o terapéutica. No obstante, ya que no se ha descrito ningún efecto adverso durante la realización de ensayos clínicos con prebióticos, tampoco encuentran motivos para contraindicar su uso.

Desde la revisión realizada por la ESPGHAN, se han realizado otros 4 ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de OS en fórmulas infantiles. El estudio de Knol et al¹⁸ concluye que el aporte de fórmulas con OS (0,8 g/dl de GOS/FOS 9:1) consigue una flora intestinal similar a la de los niños alimentados al pecho, aunque no se observan efectos beneficiosos en la incidencia de infecciones gastrointestinales o problemas alérgicos. Euler et al¹⁹ utilizan un período muy corto de aporte intermitente con FOS a dosis de 1,5 o 3 g/dl, y en él

se observa aparición de efectos adversos (flatulencia y regurgitaciones) cuando se usa la dosis de 3 g/dl. A la dosis de 1,5 g/dl se observó una mayor presencia de bifidobacterias en heces. El estudio de Fanaro et al²⁰ comparó el aporte exclusivo con OS ácidos con respecto al uso de mezcla GOS/FOS añadida a éstos durante 6 semanas. En él, se observó el efecto bifidogénico y un pH fecal más ácido con la mezcla, mientras que la consistencia de las heces fue menor cuanto mayor era la concentración de OS. Por último, Mihatsch et al²¹ observaron una mejoría en la viscosidad de las deposiciones y el tiempo de tránsito gastrointestinal en niños prematuros (24-31 semanas de edad gestacional) con la adición de 1 g/dl de la mezcla GOS/FOS.

Se han realizado algunos estudios con el fin de demostrar si el aporte de OS en los adolescentes mejora la absorción de algunos minerales. En al menos 2 estudios^{22,23} se han observado mejoras en la tasa de absorción de calcio con el uso de oligofructosa. Otros estudios sugieren también un posible efecto en cuanto a la absorción de magnesio, hierro y cinc con el uso de OS de cadena larga²⁴.

En modelos de experimentación animal, se han observado efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico, modulación del sistema inmunitario, acciones en la inflamación intestinal y efectos anticarcinogénicos, aunque aún se precisan estudios que comprueben estos efectos en humanos^{24,25}.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. The European Commission Concerted Action on Functional Foods Science in Europe (PUFOSE). Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. Am J Clin Nutr. 1999;81:S1-27.
2. ● Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota. Introducing the concept of prebiotics. J Nutr. 1995;125:1401-12.
3. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. Gastroenterol. 1995;108:975-82.
4. Marcos Sánchez A, González Gross M, Gómez Martínez S, Nova Rebato E, Ramos Mosquera E. Alimentos funcionales. En: Gil Hernández A, editor. Tratado de nutrición. Tomo II. Barcelona: Ars Médica; 2005. p. 543-70.
5. Oliveros Leal L, Moreno Villares JM. Prebióticos en fórmulas infantiles. An Pediatr Monogr. 2006;4:20-9.
6. Howie PW. Protective effect of breastfeeding against infection in the first and second six month of life. Adv Exp Med Biol. 2002;503:141-7.
7. Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJ, Bindels JG. Effects of infant formula containing a mixture of galacto and fructooligosaccharides or viable Bifidobacterium animalis on the intestinal microflora during the first 4 months of life. Br J Nutr. 2005;94:783-90.
8. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional and metabolic aspects. Ann Rev Nutr. 2000;20:699-722.
9. ■ Knol J, Steenberg GMA, Van der Linde EGM, Gross S, Helm K, Klarczyk M, et al. Bifidobacterial species that are present in breast-fed infants are stimulated in formula fed infants by changing to a formula containing prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 34:477.
10. Boehm G, Jelinek J, Stahl B, Van Laere K, Knol J, Fanaro S, et al. Prebiotics in infant formulas. J Clin Gastroenterol. 2004;38 Suppl 2:S76-9.
11. Moro G, Mosca F, Minelli V, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. Acta Paediatr. 2003;441 Suppl:S77-9.
12. Roberfroid MB. Prebiotics: preferential substrates for specific germs. Am J Clin Nutr. 2001;73:S406-9.
13. Nyman N. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. Br J Nutr. 2002;87 Suppl 2:S163-8.
14. ● Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of bifidobacterias in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002;86: F178-81.

15. Schmelze H, Wirth S, Skopnik H, Radke M, Knol J, Bockler HM, et al. Randomized double blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high beta-palmitic level, and nondigestible oligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:343-51.
16. Kunz C, Rodríguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, part I. *Clin Perinatol.* 1999;26:307-33.
17. ●● Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis JW, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietary products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:465-73.
18. Knol J, Scholtens P, Kafka P, Steenbakkers J, Gro S, Helm K, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructooligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
19. Euler AR, Mitchell DK, Kline R, Pickering LK. Prebiotic effect of fructo-oligosaccharide supplemented term infant formula at two concentrations compared with un-
- supplemented formula and human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:157-64.
20. Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G, Kock R, Vigi V. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:186-90.
21. Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlund F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2006;95:843-8.
22. Griffin IJ, Davila PM, Abrams SA. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *Br J Nutr.* 2002;87 Suppl 2:187-91.
23. Van den Heuvel EG, Muys T, Van Dokkum W, Schaafsma G. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:544-8.
24. ● Van Loo JA. Prebiotics promote good health: the basis, the potential, and the emerging evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:S70-5.
25. Vitoria Miñana I. Oligosacáridos en nutrición infantil: fórmula infantil, alimentación complementaria y del adolescente. *Acta Pediatr Esp.* 2007;65:175-9.

Bibliografía recomendada

Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, et al.
Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of bifidobacterias in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86:F178-F181.

Los autores comprueban que la adición de una mezcla de GOS y FOS a una fórmula de preterminos estimula el crecimiento de las bifidobacterias en el intestino y da a las heces un aspecto muy similar a las de los preterminos amamantados al pecho; además, consideran que mejoran, globalmente, la tolerancia intestinal a la nutrición enteral.

Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis JW, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietary products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39:465-73.

El artículo recoge la posición de un grupo de expertos pertenecientes al Comité de Nutrición de la ESPGHAN. Resume la información disponible sobre los efectos beneficiosos y perjudiciales de la adición de prebióticos a las fórmulas de continuación. Señala que se dispone de pocos estudios que los avalen. Asimismo, declara que, al no disponer de información suficiente, no hay evidencia que justifique su adición sistemática, aunque no se han publicado efectos adversos. Confirma la necesidad de realizar más estudios.

Van Loo JA. Prebiotics promote good health: the basis, the potential, and the emerging evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:S70-5.

Los autores revisan el concepto de prebiótico y proponen varios mecanismos posibles para explicar su efecto sobre la salud humana y en cuanto a la disminución del riesgo de enfermedad. Evalúan las consecuencias fisiológicas de su consumo.

Macfarlane S, Macfarlane GT, Cummings JH. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:701-14

Artículo que actualiza, basándose en la bibliografía publicada, los conocimientos sobre los efectos de los prebióticos en diferentes condiciones patológicas que afectan al tracto GI y sobre la absorción de calcio y mineralización ósea. Revisa la influencia de los prebióticos sobre la composición, o equilibrio, de la microbiota intraluminal y mucosa. Señala los potenciales efectos beneficiosos sobre la salud que se pueden de modo barato y seguro.

Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr.* 2007;137 3 Suppl 2:S830-7.

El artículo hace hincapié en el nuevo concepto de prebiótico: selectivo, beneficio/mejoría, huésped, salud. Señala que sólo 2 oligosacáridos cumplen los criterios para clasificarlos como prebióticos y que el efecto prebiótico no puede basarse en la dosis diaria, sino en su efecto en el número de bifidobacterias por gramo de heces.